

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 47/30	A1	(11) 国際公開番号 WO98/03202 (43) 国際公開日 1998年1月29日(29.01.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02500 (22) 国際出願日 1997年7月18日(18.07.97) (30) 優先権データ 特願平8/193045 1996年7月23日(23.07.96) 特願平8/202572 1996年7月31日(31.07.96) (71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者；および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 中上博秋(NAKAGAMI, Hiroaki)[JP/JP] 山尾忠直(YAMAO, Tadanao)[JP/JP] 藤井義峰(FUJII, Yoshimine)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: SORBEFACIENTS (54) 発明の名称 吸収促進剤		
(57) Abstract Medicinal compositions for improving the absorbability in the digestive tract of drugs poor in the absorbability therein. The compositions contain drugs and anion exchange resins and show excellent absorbability in the digestive tract.		

(57) 要約

本発明は、消化管での吸収性が低い薬物の消化管吸収性を改善するための医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、薬物と陰イオン交換樹脂を含有し、優れた消化管吸収性を示す。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロ伐キア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコヴァ共和国	SZ	スウェーデン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MD	モルドバ共和国	TG	チャード
BE	ベルギー	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア人民共和国	TM	トルコメニスタン
BR	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トバゴ
BY	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	ペラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CF	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	コンゴー	IT	イタリア	NE	ニジニル	UZ	ウズベキスタン
CJ	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CM	コートジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	チュニコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	デンマーク	L	リヒテンシタイン	SD	スウェーデン		
		LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

明細書

吸收促進剤

技術分野

本発明は、経口投与等により吸収されにくい薬物の消化管吸収性を改善する医薬組成物に関する。

背景技術

従来より消化管での吸収性が低い薬物の中には、経口投与では生物学的利用能（バイオアベイラビリティー）が小さいために、期待しうる薬理効果が得られない例がある。

これらの消化管吸収性が低い薬物は、静脈内あるいは筋肉内注射による投与が従来より行われているが、注射による投与の場合、疼痛、筋肉障害に加えて、使用便宜性が悪いといった種々の問題点を有している。

これらの問題を解決するため、種々の添加剤（吸収促進剤）による吸収促進効果を利用した方法が提案されている。しかし、ある種の吸収促進剤は、それを用いると吸収促進剤自体が吸収されて毒性を示す場合があり、安全性上の問題も発生する。

このように、消化管吸収性の低い薬物を効率的に吸収させ、かつ安全性の高い方法は従来技術では得られていないのが現状である。

本発明は上記従来技術の欠点を解決するものであり、その目的とするところは、消化管での吸収性が低く、経口投与では生物学的利用能（バイオアベイラビリティー）が低い薬物の消化管吸収性を改善することである。

発明の開示

本発明者らは、経口投与後の生物学的利用能（バイオアベイラビリティー）が

低い薬物の解決策を鋭意検討した。その結果、不純物イオンの除去、触媒およびコレステロール低下剤といった医薬品としても広く用いられている陰イオン交換樹脂を添加することにより、薬物の消化管吸収性が向上することを見いだし、本発明を完成した。

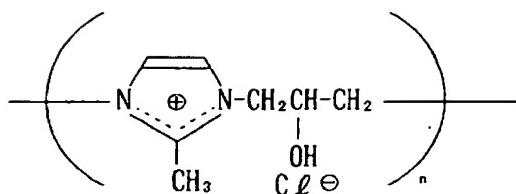
すなわち、本発明は陰イオン交換樹脂を有効成分とする薬物の消化管吸収促進剤を提供するものである。また、本発明は、陰イオン交換樹脂により薬物の消化管吸収を促進する方法を提供するものである。さらに、本発明は、薬物と陰イオン交換樹脂を含有する医薬組成物を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

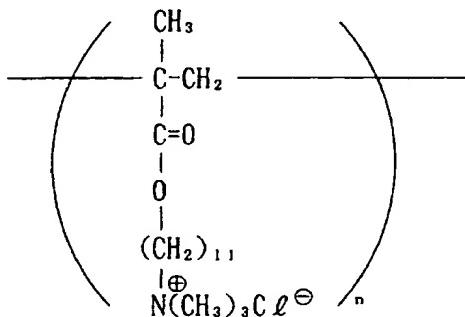
本発明における陰イオン交換樹脂とは、イオン交換できる塩基性基をもつ水不溶性の合成樹脂のことであり、これは消化管膜よりほとんど吸収されず、毒性を示すものではない。

かかる陰イオン交換樹脂におけるイオン交換できる塩基性基としては、アミノ基、置換アミノ基、 $(-\text{NHR}, -\text{NR}_2)$ 、第四級アンモニウム基 $(-\text{N}^+\text{RR}'\text{R}'')$ 、アミジノ基、芳香族アミノ基（例えば、ピリジニル基、ピロリジニル基）およびアミノ基、置換アミノ基、 $(-\text{NHR}, -\text{NHRR}')$ 、第四級アンモニウム基 $(-\text{N}^+\text{RR}'\text{R}'')$ 、アミジノ基等で置換されたアルキル基等を挙げることができる。より具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、 $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 、イミダゾリウム基等を挙げることができる。

本発明において、陰イオン交換樹脂は1種または2種以上の組み合わせであってもよく、陰イオン交換樹脂としては、上記のようなイオン交換性塩基性基を有し、人体に投与し得る樹脂であれば特に制限されないが、具体的にはコレステラミン、コレステボールヒドロクロライド、式



で表わされる構造単位を有する化合物、および式



で表わされる構造単位を有する化合物が好ましいものとして挙げることができる。

中でも、本発明においては、コレステラミンおよび上記式で表わされる構造単位を有する化合物が特に好ましい陰イオン交換樹脂である。なお、上記式で表わされる構造単位を有する化合物は、ホモポリマーでもよいし、他の構造単位も有するコポリマーであってもよい。

また、本発明の目的に適合する陰イオン交換樹脂の性質としては、次のとおりである。

平均粒子径としては、レーザー回折式粒度分布測定機により測定した場合、 $1 \mu\text{m} \sim 1 \text{ mm}$ であり、 $10 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$ が好ましい。

真密度としては、 $0.5 \sim 2.5 \text{ g/cm}^3$ であり、 $0.75 \sim 1.5 \text{ g/cm}^3$ が好ましい。

水分含有率（水分重量／全体重量）としては、 $0.01 \sim 99.9\%$ であり、 $0.1 \sim 80\%$ が好ましい。

陰イオン交換容量としては、 1.0 meq/g 以上でよく、 $1.5 \sim 6.0$

mEq/g が好ましく、2.5～5.0 mEq/g が特に好ましい。

本発明において、薬物とは生薬等の抽出物（エキス、チンキなど）、化合物等を含む。薬物は単独でもよいし、2種以上の混合物でもよい。また、薬物が化合物であるときは、化合物の塩、該化合物の水和物および医薬的に許容し得る各種溶媒和物、該化合物の塩の水和物、該化合物の塩の溶媒和物を含む。また、化合物の結晶多形も含む。化合物の構造中に不斉炭素が存在し、それに基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するときには、これらの光学異性体、立体異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

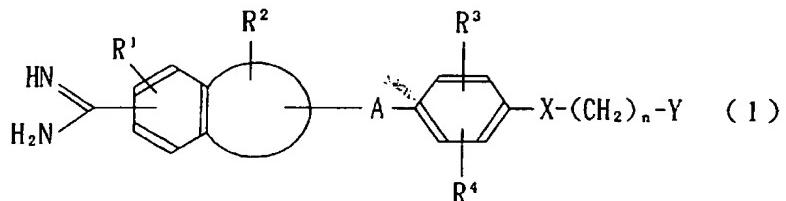
化合物の塩としては、医薬的に許容しうる塩であれば特に限定されるべきものではないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、りん酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

本発明において、薬物は特に限定されるべきものではない。経口投与でも生物学的利用能（バイオアベイラビリティー）が充分な薬物は、消化管吸収性を高くすることで薬物の投与量が減り、副作用を低減させることが可能である。また、消化管での吸収性が低く、経口投与では生物学的利用能（バイオアベイラビリティー）が低い薬物は、消化管吸収性を高くすることで、経口投与により期待し得る薬理効果を得ることができる。

本発明において、薬物としては塩基性化合物が好ましく、該塩基性化合物とは、アミノ基、アミジノ基等の塩基性基をその化学構造中に1つまたは2つ以上有する化合物を意味する。

本発明において、上述の塩基性化合物に含まれる薬物としては芳香族アミジン誘導体、すなわち、化学構造中に芳香族アミジン構造を有する化合物が挙げられ

る。具体的には、特開平5-208946号公報および国際公開WO 96/16940号公報に記載されているような一般式(1)で表わされる誘導体を挙げることができる。



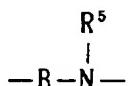
(式中、R¹は水素原子または低級アルコキシル基を示し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

R³は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基またはアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、

R⁴は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

nは0～4の数を示し、

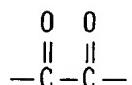
Aは1～2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換してもよい炭素数1～4のアルキレン基または式



で表わされる基 (式中、Bは低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、R⁵は水素原子または式-D-W-R⁶で表わされる基 (式中、Dは式



で表わされる基（式中、Zは酸素原子又は硫黄原子を示す。）、
式



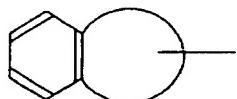
で表わされる基またはスルホニル基を示し、

Wは単結合または $-NR^7-$ で表わされる基（式中、R⁷は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、

R⁶は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）}を示し、

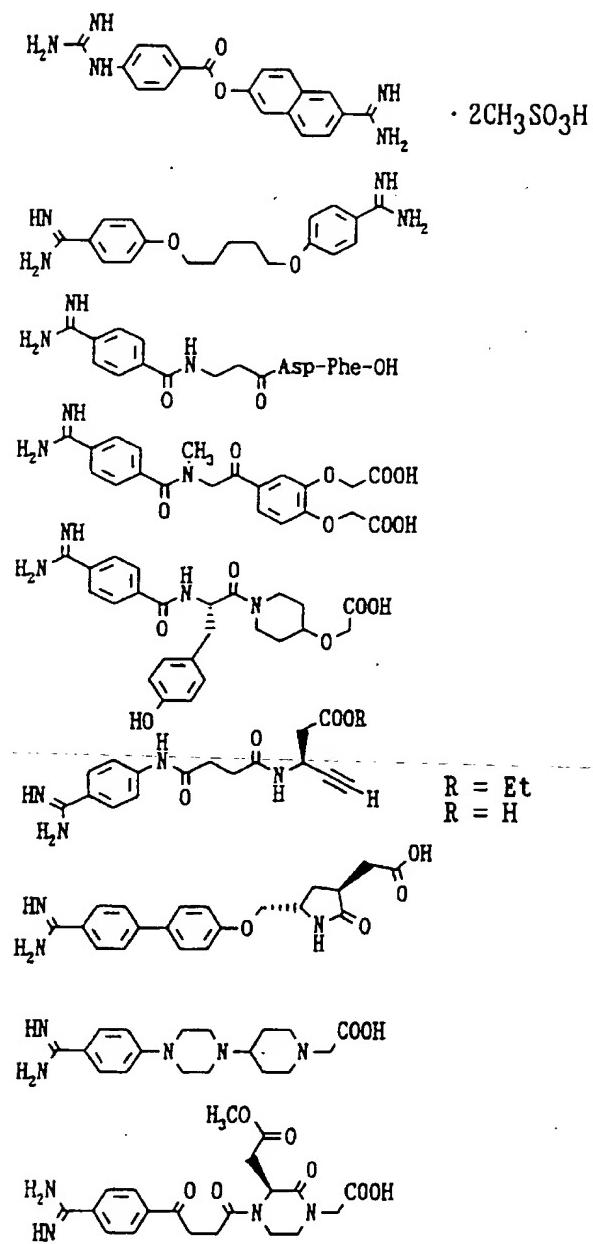
Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、

Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す）。

また、次に示される化合物も挙げることができる。



これらの化合物はすでに公知のものであり、公知の製造方法により製造することができる。

中でも、一般式（1）で表わされる誘導体が薬物としては好ましい。

本発明にかかる一般式（1）で表わされる芳香族アミジン誘導体において、低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、低級アルキル基は置換基を有していてもよい。

なお、低級アルキル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカブト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

低級アルコキシル基としては、炭素数1～6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、第二級ブトキシル基および第三級ブトキシル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシアルキル基としては、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

カルボキシアルコキシル基としては、カルボキシメトキシル基、カルボキシエトキシル基、カルボキシプロポキシル基等が挙げられ、アルコキシカルボニルアルコキシル基としては、メトキシカルボニルメトキシル基、エトキシカルボニルメトキシル基、プロポキシカルボニルメトキシル基、メトキシカルボニルエトキシル基、エトキシカルボニルエトキシル基等が挙げられる。

ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。炭素数1～4のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノカルボニル基として、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノカルボニル基として、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基等の低級アルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ブチルメチルアミノカルボニル基、ブチルエチルアミノカルボニル基、ブチルプロピルアミノカルボニル基等の相異なる低級アルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノカルボニル基が挙げられる。

低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、

ヘキシルプロピル基、イソヘキシルプロピル基等が挙げられる。

モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノチオカルボニル基として、メチルアミノチオカルボニル基、エチルアミノチオカルボニル基、プロピルアミノチオカルボニル基、イソプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルアミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペンチルアミノチオカルボニル基、ヘキシルアミノチオカルボニル基、イソヘキシルアミノチオカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノチオカルボニル基として、ジメチルアミノチオカルボニル基、ジエチルアミノチオカルボニル基、ジプロピルアミノチオカルボニル基、ジイソプロピルアミノチオカルボニル基、ジブチルアミノチオカルボニル基、ジベンチルアミノチオカルボニル基等の低級アルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノチオカルボニル基、メチルプロピルアミノチオカルボニル基、エチルプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルメチルアミノチオカルボニル基、ブチルエチルアミノチオカルボニル基、ブチルプロピルアミノチオカルボニル基等の相異なる低級アルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基が挙げられる。

低級アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基であり、更に好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。低級アルカノイル基は置換基を有していてもよい。

なお、低級アルカノイル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカ

ブト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

ヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられ、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

なお、これらのアリール基またはヘテロアリール基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基が挙げられる。

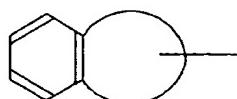
また、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が挙げられる。また、飽和もしくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。また、アミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられ、複素環式基または環状炭化水素基は置

換基を有していてもよい。

なお、これらの複素環式基または環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアリル基、アルキルカルボニルアルキル基、アミノアルキル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルアミノアルキル基、イミノ基、アルコキシカルボニルイミノ基等が挙げられる。

また、アミノ基またはアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル基、ピロリジニル基、ピラジル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、低級アルカノイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。なお、ここで示したアルキル基、アルコキシル基、アルカノイル基等の炭素数は1～6が好ましい。

また、一般式(1)中、



で示される基としては、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれる基がより好ましい。

また、一般式(1)中、飽和または不飽和の5～6員環の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む複素環式基がより好ましく、ピロリジニル基またはピペリジル基がさらに好ましい。

本発明にかかる一般式(1)で表わされる芳香族アミジン誘導体には、不斉炭素原子が存在することがあり、当該、不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは

立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明においては、一般式(1)で表わされる誘導体の中でも以下の化合物が特に好ましい。

2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 (+)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 (2S)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 (2R)-2-[4-[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 2-[4-[1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 (+)-2-[4-[1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 2-[4-[1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、
 2-[4-[((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、
 (+)-2-[4-[((2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、
 3-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸、

2 - [4 - [((3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、

2 - [4 - [((3R) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、

2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、

N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - N' - メチルスルファミド、
エチル N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル]
カルバメート、

4 - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - スルファモイル] - ベンゾイックアシッド、

N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - スルファモイルアセティックアシッド、

エチル N - [N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - スルファモイル] グリシネート、

N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - スルファモイル] - N - エトキシカルボニルグリシン、

および N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フ

エニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン。

さらに好ましいものは、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、

(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、

(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸、

エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート、

およびN-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシンである。

より具体的には、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、

(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 2塩酸塩、

(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル) プロピオン酸 2塩酸塩、

エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイ

ル] グリシネット 2 塩酸塩、

および N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン 2 塩酸塩が好ましい。

(2S)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジル) オキシ] フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸
塩酸塩 5 水和物が最も好ましい。

本発明の医薬組成物における陰イオン交換樹脂の配合量は、薬物および／または組成物がとり得る製剤により適宜調整すべきであるが、陰イオン交換樹脂の配合量が多いほど、高い吸収改善効果が期待される。配合量としては、1日当たりの陰イオン交換樹脂の投与量として 0.001 g～5.4 g が好ましく、0.01～3.6 g が特に好ましい。

また、本発明においては、薬物と陰イオン交換樹脂を同時に投与してもよいし、陰イオン交換樹脂を投与してから薬物を投与することも可能である。陰イオン交換樹脂を先に投与する場合、陰イオン交換樹脂を投与してから薬物を投与するまでの時間は直後～2時間後が好ましく、特に直後～1時間後が好ましい。

本発明の医薬組成物は、消化管から吸収される投与形態であればよく、その形態としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、錠剤、カプセル剤、液剤、ドライシロップ、シロップ剤、懸濁剤および乳剤等の経口投与形態が好ましい。中でも、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップが好ましく、特に錠剤およびドライシロップが好ましい。

本発明の医薬組成物の製剤化にあたっては、通常知られた方法によって製造することができ、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、分散剤、懸濁化剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤等の添加剤を適宜加えることができる。

また、好ましい製剤の形態としては、消化管内で薬物と陰イオン交換樹脂を共存させる製剤または持続的に薬物および陰イオン交換樹脂を放出する製剤にする

ことにより、高い効果が得られる。

消化管内で薬物と陰イオン交換樹脂を共存させる製剤としては、通常の製剤（散剤、細粒剤等）以外に薬物と陰イオン交換樹脂を封入できるマイクロカプセル等の微粒子製剤および乳剤、小腸内で薬物と陰イオン交換樹脂を放出する腸溶性製剤、一定のラグタイム後に局所的に薬物と陰イオン交換樹脂を放出する時間放出型あるいはパルス放出型製剤、粘膜に付着し徐々に薬物と陰イオン交換樹脂を放出する粘膜付着型製剤等を挙げることができる。

また、持続的に陰イオン交換樹脂を放出する製剤としては、薬物層と陰イオン交換樹脂の層からなる多層型製剤、薬物を含有する核の表面を陰イオン交換樹脂で覆う有核型製剤、放出挙動の異なる製剤を組み合わせた多段階放出型製剤等を挙げることができる。

以下に実施例を示すが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

実施例

[比較例 1]

(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸塩酸塩 5水和物（以下、化合物Aと略する。）が 1.285 mg/ml になるように、生理食塩水に溶解した。

ラット（SD系雄性ラット、8週令、体重220～240 g、n=5）に、経口用ゾンデを用いて化合物Aの生理食塩水溶液を 0.5 ml 経口投与した。

投与後、0.5, 1, 2, 4 および 8 時間にエーテル麻酔して頸静脈より血液を採取し、血液をヘパリン処理した後、遠心分離により血漿を得た。

得られた血漿中の化合物Aを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定した。得られた化合物Aの血漿中濃度推移から、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）および最大血漿中濃度（C_{max}）を求めた。

なお、化合物Aは、特開平5-208946号公報に記載されているように、FXaを阻害し、血液凝固抑制剤または血栓等の予防・治療剤として有用なものである。

[実施例1]

化合物Aが1.285mg/mlになるように生理食塩水に溶解し、ラットに経口用ゾンデを用いて化合物Aの生理食塩水溶液を0.5ml経口投与した。

さらに、化合物Aの生理食塩水溶液の投与20分前、投与直後および投与20分後に、それぞれコレスチラミン生理食塩水懸濁液(100mg/ml)0.5mlを、経口ゾンデを用いてラットに経口投与した。次いで、比較例1と同様の方法により、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定し、AUCおよびC_{max}を求めた。

[実施例2]

実施例1における、コレスチラミン生理食塩水懸濁液の濃度を100mg/mlから26.6mg/mlに変更し、懸濁液と化合物Aを同時にラットに経口投与し、実施例1と同様にして、血漿中の化合物Aを測定し、AUCおよびC_{max}を求めた。

上記比較例1、実施例1および実施例2で求めたAUCおよびC_{max}を表1に示す。

表 1
(平均±S.D.)

	AUC (hr · µg/ml)	C _{max} (µg/ml)
比較例1	0.56±0.15	0.19±0.08
実施例1	1.48±0.33	0.46±0.26
実施例2	1.12±0.41	0.37±0.12

[比較例2]

化合物Aが2.57mg/mlになるように、生理食塩水に溶解した。

カニクイザル（雌性、体重2.8～3.2kg、n=4）に、化合物Aが2.57mg/kgとなるようにカテーテルを用いて経口投与した。

投与後、0.5, 1, 2, 3, 4および8時間に大腿部静脈より血液を採取し、血液をヘパリン処理した後、遠心分離により血漿を得た。

得られた血漿中の化合物Aをラジオイムノアッセイ（RIA）法により、血漿中の化合物Aの濃度を測定した。得られた化合物Aの血漿中濃度推移から、AUCおよびC_{max}を求めた。

[実施例3]

化合物Aが2.57mg/ml、コレステラミンが33.3mg/mlになるように、生理食塩水に溶解懸濁し、化合物Aが2.57mg/kgとなるようにカテーテルを用いてカニクイザルに経口投与した。

次いで、比較例2と同様の方法にて、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定し、AUCおよびC_{max}を求めた。

[実施例4]

以下に示す处方のフィルムコーティング錠を公知の方法により調製し、カニクイザルに1錠経口投与した。

成分	处方量 (mg)
化合物A	7.7
コレステラミン	100
ヒドロキシプロピルセルロース	3.2
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12.3
ステアリン酸マグネシウム	0.6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	2.5
タルク	0.4

次いで、比較例2と同様の方法にて、血液を採取し、血漿中の化合物Aを測定し、AUCおよびC_{max}を求めた。

上記比較例2、実施例3および実施例4で求めたAUCおよびC_{max}を表2に示す。

表 2

(平均±S.D.)

	AUC (hr · μg/ml)	C _{max} (μg/ml)
比較例2	0.48 ± 0.15	0.17 ± 0.08
実施例3	0.97 ± 0.22	0.25 ± 0.07
実施例4	0.85 ± 0.33	0.24 ± 0.06

[実施例5]

以下に示す処方のドライシロップを公知の方法により調製した。

成分	処方量 (mg)
化合物A	128.5
コレスチラミン	2000
ポリビニルピロリドン	65
白糖	227.5
カルメロースナトリウム	25
アスパルテーム	50
食用黄色4号	2
オレンジミクロン	2

産業上の利用可能性

表1および表2の結果から明らかなように、薬物と陰イオン交換樹脂からなる本発明の医薬組成物は、薬物単独の経口投与に比べて、優れた消化管吸収性を示した。

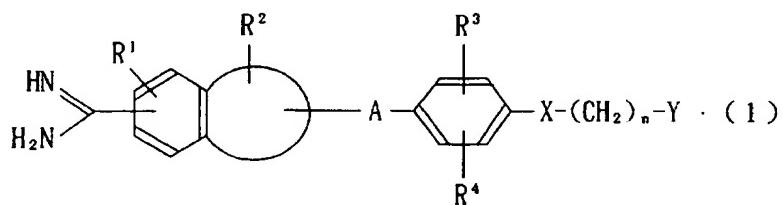
したがって、陰イオン交換樹脂は、毒性が低い、薬物の吸収促進剤として有用

である。

請求の範囲

1. 陰イオン交換樹脂を有効成分とする薬物の消化管吸收促進剤。
2. 陰イオン交換樹脂により薬物の消化管吸收を促進する方法。
3. 薬物と陰イオン交換樹脂を含有する医薬組成物。
4. 薬物が塩基性化合物である請求項3記載の医薬組成物。
5. 薬物が芳香族アミジン誘導体である請求項3記載の医薬組成物。
6. 下記一般式(1)で表わされる芳香族アミジン誘導体と陰イオン交換樹脂を含有する医薬組成物。

一般式(1)



(式中、R¹は水素原子または低級アルコキシル基を示し、

R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

R³は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、

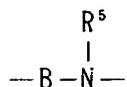
R⁴は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

nは0～4の数を示し、

Aは1～2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換して

いてもよい炭素数1～4のアルキレン基または

式

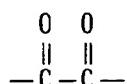


で表わされる基（式中、Bは低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、R⁵は水素原子または式-D-W-R₆で表わされる基（式中、Dは式



で表わされる基（式中、Zは酸素原子または硫黄原子を示す。）、

式



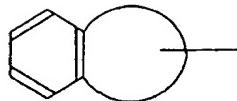
で表わされる基またはスルホニル基を示し、

Wは単結合または-NR⁷-で表わされる基（式中、R⁷は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、

R⁶は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有置いてもよいヘテロアリール基を示す。）}を示し、

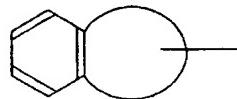
Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、

Yは置換基を有置いてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有置いてもよいアミノ基または置換基を有置いてもよいアミノアルキル基を示し、



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す)。

7. 一般式(1)中、



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれる基である請求項6記載の医薬組成物。

8. 一般式(1)中、飽和または不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む基である請求項6記載の医薬組成物。

9. 一般式(1)中、飽和または不飽和の5～6員環の複素環式基が、ピロリジニル基またはピペリジル基である請求項6または8記載の医薬組成物。

10. 芳香族アミジン誘導体が次の群より選ばれるものである請求項5～9のいずれか1項記載の医薬組成物。

2 - [4 - [(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 (+) - 2 - [4 - [(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、
 (2S) - 2 - [4 - [(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、

(2R) - 2 - [4 - [((3R) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、
 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、
 (+) - 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、
 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸、
 2 - [4 - [((2S) - 1 - アセトイミドイル - 2 - ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸、
 (+) - 2 - [4 - [((2S) - 1 - アセトイミドイル - 2 - ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸、
 3 - [4 - [((3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 4 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) 酪酸、
 2 - [4 - [((3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、
 2 - [4 - [((3R) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、
 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、
 N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - N' - メチルスルファミド、

エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] カルバメート、

4-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾイックアシッド、

N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックアシッド、

エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート、

N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] -N-エトキシカルボニルグリシン、

および

N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N-[(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン。

11. 芳香族アミジン誘導体が次の群より選ばれるものである請求項5～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

(2S)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] -3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸
塩酸塩 5水和物、

(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -3-(7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸-2塩酸塩、

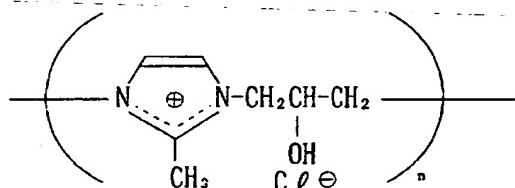
(+) - 2 - [4 - [((2S) - 1 - アセトイミドイル - 2 - ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸 2 塩酸塩、

エチル N - [N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート 2 塩酸塩、

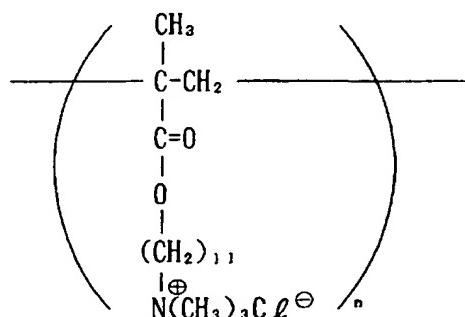
および N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン 2 塩酸塩。

12. (2S) - 2 - [4 - [((3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 塩酸塩 5 水和物と陰イオン交換樹脂を含有する医薬組成物。

13. 陰イオン交換樹脂がコレスチラミン、コレスチポール ヒドロクロライド、式



で表わされる構造単位を有する化合物、および式



で表わされる構造単位を有する化合物からなる群より選ばれるものである請求項

3～12のいずれか1項記載の医薬組成物。

14. 陰イオン交換樹脂がコレステラミンである請求項3～13のいずれか1項記載の医薬組成物。

15. (2S)-2-[4-[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物とコレステラミンを含有する医薬組成物。

16. 製剤の形態が錠剤またはドライシロップである請求項1～15のいずれか1項記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 61-68411, A (Yoshie Sakane), April 8, 1986 (08. 04. 86) (Family: none)	1 - 16
A	JP, 60-23312, A (Nitto Electric Works, Ltd.), February 5, 1985 (05. 02. 85) (Family: none)	1 - 16

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
September 16, 1997 (16. 09. 97)Date of mailing of the international search report
September 24, 1997 (24. 09. 97)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C16 A61K47/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C16 A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 61-68411, A (坂根 良枝), 08.4月.1986(08.04.86), (ファミリーなし)	1-16
A	J P, 60-23312, A (日東電気工業株式会社), 05.2月.1985(05.02.85) (ファミリーなし)	1-16

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.09.97

国際調査報告の発送日

24.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

弘實 謙二

4C 7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452